

一种 GLP-1R 激动剂药物组合物及其应用

技术领域

本公开属于药物制剂领域，涉及一种 GLP-1R 激动剂药物组合物及其应用。

5

背景技术

胰高血糖素样肽-1（GLP-1）是下消化道 L-细胞分泌的一种肠降血糖素激素。GLP-1 通过与其广泛存在的特异性受体结合而发挥相应的作用，目前明确存在 GLP-1 受体的器官有胰岛细胞、胃肠、肺、脑、肾脏、下丘脑和心血管系统，肝脏、脂肪组织及骨骼肌中可能存在 GLP-1 受体。GLP-1 不仅作用于 β 细胞促进胰岛素分泌，同时还作用于 α 细胞抑制胰高血糖素分泌。正常糖耐量、糖耐量受损和 II 型糖尿病患者中，血清 GLP-1 水平一般没有明显的差异。但是进食后 β 细胞对 GLP-1 的应答存在缺陷，在一定条件下，持续输注 GLP-1 后这种应答反应明显增强。由于人体自身 GLP-1 的作用持续时间十分短暂（静脉注射 $t_{1/2} < 1.5$ 分钟），因此人体自身 GLP-1 并不适合用于糖尿病的临床治疗。

15

肽类 GLP-1 受体激动剂（如利拉鲁肽，艾塞那肽等）具有降低空腹和餐后葡萄糖以及改善 II 型糖尿病患者血糖的作用。然而，肽类 GLP-1 的口服生物利用度差，注射用药患者依从性差，所以高度期望开发具有良好口服生物利用度的小分子 GLP-1 受体的激动剂。

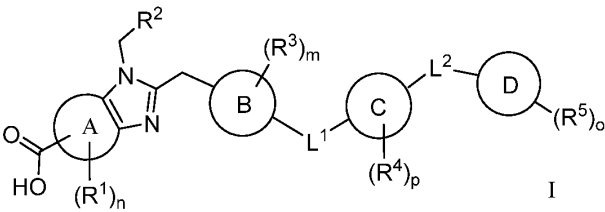
20

公开的 GLP-1 受体小分子激动剂专利申请包括 WO2009111700A2、WO2010114824A1、WO2018109607A1、WO2019239319A1 和 WO2018056453A1 等。

发明内容

25

本公开（The disclose）一种药物组合物，其包含式 I 所示化合物或其可药用盐作为活性成分，



其中，

环 A 选自苯基或 5 或 6 元杂芳基；

30

R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧

- 基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；
- R²选自3至6元杂环烷基或5或6元杂芳基，所示杂环烷基或杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；
- 5 环B选自3至6元杂环烷基、苯基或5或6元杂芳基；
- R³相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；
- 10 或者任意两个R³与相邻原子形成C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；
- L¹选自-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(R^{1a}R^{1b})-、-OC(R^{1a}R^{1b})-、-C(R^{1a}R^{1b})O-、-C(O)N(R^{1c})-、-N(R^{1c})(O)C-、-S(O)₂N(R^{1d})-、-N(R^{1e})-或键；
- 15 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基所取代；
- 环C选自C₆₋₁₀芳基或5或10元杂芳基；
- 20 R⁴相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；
- L²选自-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(R^{2a}R^{2b})-、-OC(R^{2a}R^{2b})-、-C(R^{2a}R^{2b})O-、-C(O)N(R^{2c})-、-N(R^{2c})(O)C-、-S(O)₂N(R^{2d})-、-N(R^{2e})-或键；
- 25 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基所取代；
- 30 环D选自C₆₋₁₀芳基或5或10元杂芳基；
- R⁵相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；
- 35 n选自0、1、2、3或4；
- m选自0、1、2、3或4；

o 选自 0、1、2、3 或 4;

p 选自 0、1、2、3 或 4。

5 在一些实施方案中,所述药物组合物还含有抗酸化合物。抗酸化合物是指能够中和酸的任何药物可用的化合物。在一些实施方案中,所述抗酸化合物为水溶性抗酸化合物,包括但不限于碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾。

在另一些实施方案中,所述药物组合物中抗酸化合物为碳酸钠。

另一方面,本公开所述药物组合物中还含药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂为本领域技术人员所熟知或可以确定的,选自但不限于崩解剂、填充剂、粘合剂、润滑剂中的至少一种。

10 填充剂提供体积,将片剂制成可加工处理的实际大小,也可能有助于加工处理,改善固体制剂的物理性质如流动性,可压缩性和固体制剂的硬度。本公开中所述填充剂为本领域技术人员所知或可确定的,选自但不限于乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素中的至少一种。在一些实施方案中,所述填充剂的用量占药物组合物重量的 20~95%,可以为 20%、22%、
15 25%、28%、30%、32%、35%、38%、40%、42%、45%、47%、50%、52%、55%、58%、60%、62%、65%、68%、70%、72%、75%、78%、80%、82%、85%、88%、90%、92%、95%。在一些实施方案中,所述填充剂的用量占药物组合物重量的 20~80%。在一些实施方案中,所述填充剂的用量占药物组合物重量的 60~80%。在一些实施方案中,所述填充剂的用量占药物组合物重量的
20 50~70%。

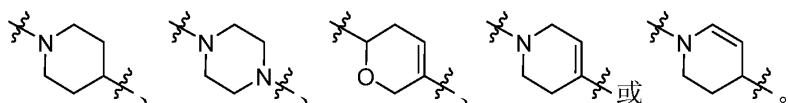
本公开所述崩解剂为本领域技术人员所知或可以确认的,选自但不限于交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、海藻酸中的至少一种。在一些实施方案中,所述崩解剂的用量占药物组合物重量的 1~20%,可以为 1.0%、
1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、
25 7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%。在一些实施方案中,所述崩解剂的用量占药物组合物重量的优选为 5~15%。在一些实施方案中,所述崩解剂的用量占药物组合物重量的优选为 5~10%。在一些实施方案中,所述崩解剂的用量占药物组合物重量的优选为 1~5%。

30 本公开所述粘合剂为本领域技术人员所知或可以确认的,选自但不限于共聚维酮、聚维酮、淀粉、甲基纤维素、羧基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、低取代羟丙基纤维素中的至少一种。在一些实施方案中,所述粘合剂的用量占药物组合物重量的 0.5~10%,可以为 0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、
2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、
35 9%、9.5%、10%。在一些实施方案中,所述粘合剂的用量占药物组合物重量的 0.5~5%,在一些实施方案中,所述粘合剂的用量占药物组合物重量的 1~5%。在一

些实施方案中,所述粘合剂的用量占药物组合物重量的 1~4%。

本公开所述润滑剂为本领域技术人员所知或可以确认的,选自但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、滑石粉、硬脂富马酸钠中的至少一种。在一些实施方案中,所述润滑剂的用量占药物组合物重量的 0.1~5%,可以为 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、
5 0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%。在一些实施方案中,所述润滑剂的用量占药物组合物重量的 0.1~2%。另一方面,本公开式 I 所示化合物或其可药用盐中环 D 选自苯基。

在某些实施方案中,式 I 所示化合物或其可药用盐中环 B 选自 3 至 6 元杂环烷基,包括 3 元杂环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基或 6 元杂环烷基。在一
10 些方案中,式 I 所示化合物或其可药用盐中环 B 选自 6 元杂环烷基,例如:



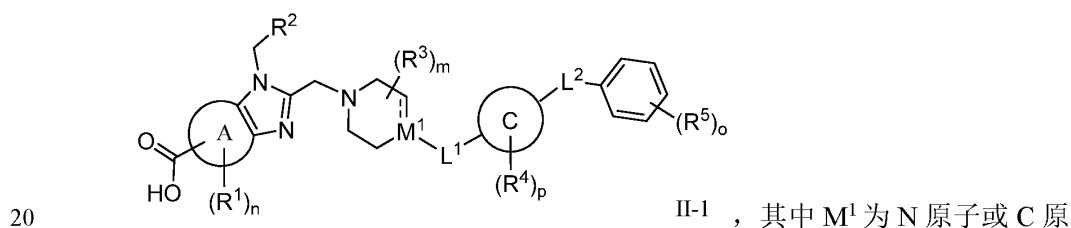
在另一些实施方案中,式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自 4 元至 5 元杂环烷基或 5 元杂芳基,例如
。

15 在另一些实施方案中,式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自 。

在另一些实施方案中,式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自 。

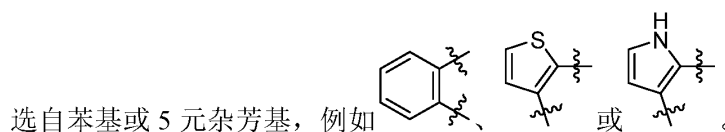
在另一些实施方案中,式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自 。

一些实施方案提供式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1 所示化合物或其可药用盐,



子; 为单键或双键; 当 M 为 N 原子, 为单键, 当 M 为 C 原子, 为单键或双键; 环 A、环 C、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、n、m、o、p 式 I 所示化合物中定义。

进一步地,在一些实施方案中,式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中环 A



在另一些实施方案中，式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素（例如，-F 或 -Br）、羟基或氰基。

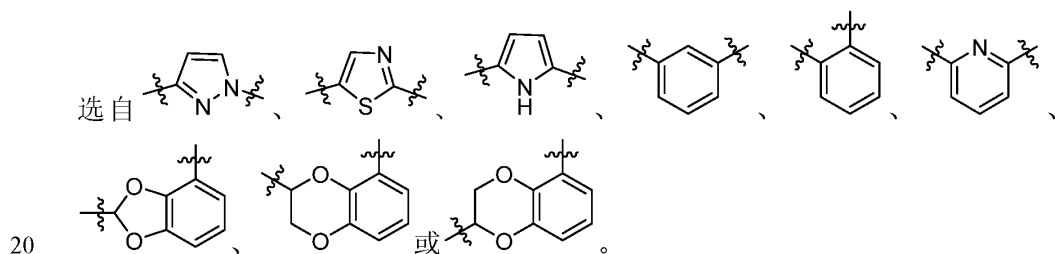
在另一些实施方案中，式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基或环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基或 C_{1-6} 烷基所取代。

在某一些实施方案中，式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素（例如，-F 或 -Br）、羟基或氰基。

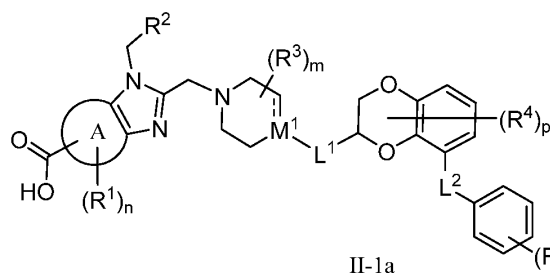
在某一些实施方案中，式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烷氧基或环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基或 C_{1-6} 烷基所取代。

在另一些实施方案中，式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中任意两个 R^3 与相邻原子形成 C_{3-4} 环烷基（如，环丙基）或 3 至 5 元杂环烷基（如，四氢呋喃基），所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基或 C_{1-6} 烷基所取代。

进一步地，一些实施方案提供的式 I 或式 II-1 所示化合物或其可药用盐中环 C



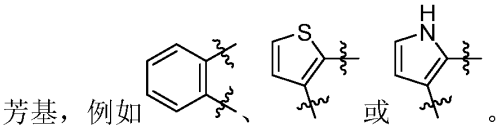
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1a 所示化合物或其可药用盐



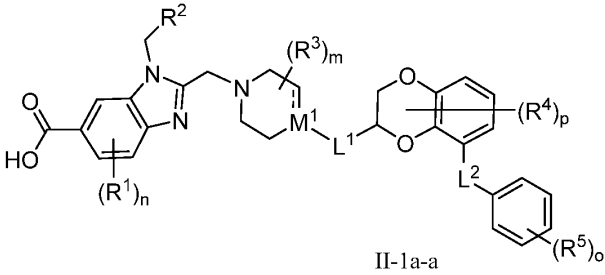
其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、n、m、o、p 如式 I 所示化合物中定义； M^1 为 N 原子或 C 原子； $---$ 为单键或双键；当 M 为 N 原子， $---$ 为单键，当 M 为 C 原子， $---$ 为单键或双

键。

在一些实施方案中，式 II-1a 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元杂



一些实施方案提供式 II-1a 所示化合物或其可药用盐为式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐



II-1a-a，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 、 M^1 如式 II-1a 所示化合物中定义； $-----$ 为单键或双键；当 M 为 N 原子， $-----$ 为单键，当 M 为 C 原子， $-----$ 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自键。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-， L^2 选自 -OC($R^{2a}R^{2b}$)-或 -C($R^{2a}R^{2b}$)O-， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自 -OC($R^{2a}R^{2b}$)-或 -C($R^{2a}R^{2b}$)O-， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

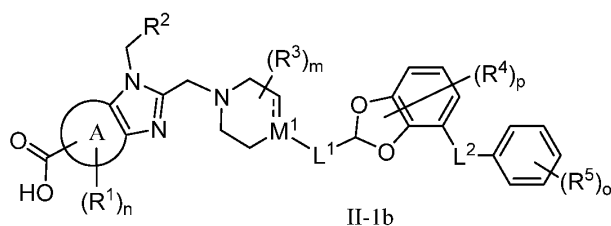
在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基所取代。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 选自氢。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自 -OCH₂-或 -CH₂O-。

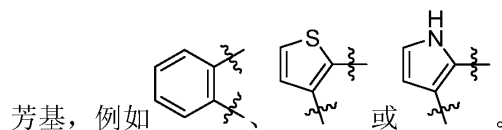
在一些实施方案中，式 I 或式 II-1a 或式 II-1a-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-， L^2 选自 -OCH₂-或 -CH₂O-。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1b 所示化合物或其可药用盐

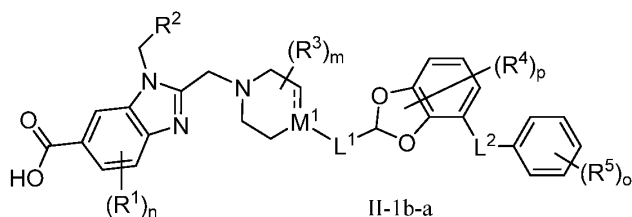


，其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 如式 I 所示化合物中定义； M^1 为 N 原子或 C 原子； ----- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， ----- 为单键，当 M 为 C 原子， ----- 为单键或双键。

5 在一些实施方案中，式 II-1b 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元杂



一些实施方案提供式 II-1b 所示化合物或其可药用盐为式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐



，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 、 M^1 如式 II-1b 所示化合物中定义； ----- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， ----- 为单键，当 M 为 C 原子， ----- 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自键。

在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自
15 -O-， L^2 选自 -OC(R^{2a} R^{2b})-或-C(R^{2a} R^{2b})O-， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自 -OC(R^{2a} R^{2b})-或-C(R^{2a} R^{2b})O-， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基所取代。
20

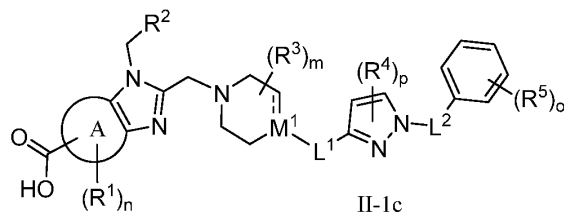
在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 选自氢。

在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-， L^2 选自 -OCH₂-或-CH₂O-。

25 在一些实施方案中，式 II-1b 或式 II-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自

键, L^2 选自 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1c 所示化合物或其可药用盐

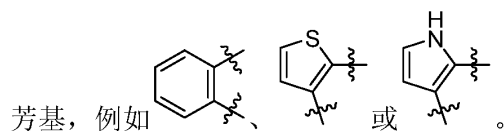


II-1c

, 其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、

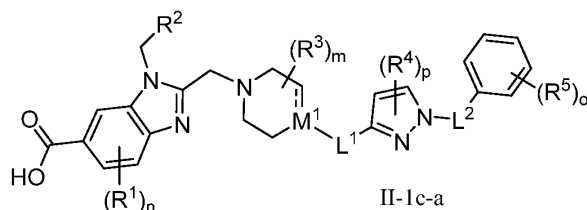
- 5 R^5 、 L^1 、 L^2 、n、m、o、p 如式 I 所示化合物中定义; M^1 为 N 原子或 C 原子; --- 为单键或双键; 当 M 为 N 原子, --- 为单键, 当 M 为 C 原子, --- 为单键或双键。

在一些实施方案中, 式 II-1c 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元杂



芳基, 例如

- 10 一些实施方案提供式 II-1c 所示化合物或其可药用盐为式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐



II-1c-a

, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、

L^1 、 L^2 、n、m、o、p、 M^1 如式 II-1c 所示化合物中定义; --- 为单键或双键; 当 M 为 N 原子, --- 为单键, 当 M 为 C 原子, --- 为单键或双键。

- 15 在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键, L^2 选自键。

在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 $-O-$, L^2 选自 $-OC(R^{2a}R^{2b})-$ 或 $-C(R^{2a}R^{2b})O-$, R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

- 20 在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键, L^2 选自 $-OC(R^{2a}R^{2b})-$ 或 $-C(R^{2a}R^{2b})O-$, R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基所取代。

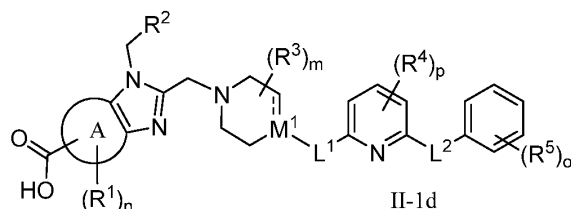
- 25 在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 选自氢。

在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自-

O-, L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

在一些实施方案中, 式 II-1c 或式 II-1c-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键, L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

5 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1d 所示化合物或其可药用盐

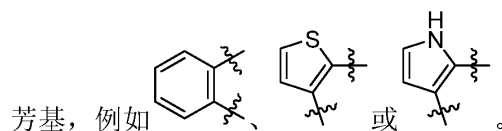


II-1d

, 其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、

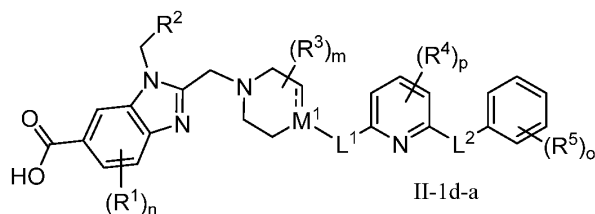
R^5 、 L^1 、 L^2 、n、m、o、p 如式 I 所示化合物中定义; M^1 为 N 原子或 C 原子; --- 为单键或双键; 当 M 为 N 原子, --- 为单键, 当 M 为 C 原子, --- 为单键或双键。

10 在一些实施方案中, 式 II-1d 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元杂



芳基, 例如

一些实施方案提供式 II-1d 所示化合物或其可药用盐为式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐



II-1d-a

, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、

15 L^1 、 L^2 、n、m、o、p、 M^1 如式 II-1d 所示化合物中定义; --- 为单键或双键; 当 M 为 N 原子, --- 为单键, 当 M 为 C 原子, --- 为单键或双键。

在一些实施方案中, 式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键, L^2 选自键。

20 在一些实施方案中, 式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-, L^2 选自 -OC(R^{2a} R^{2b})- 或 -C(R^{2a} R^{2b})O-, R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中, 式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键, L^2 选自 -OC(R^{2a} R^{2b})- 或 -C(R^{2a} R^{2b})O-, R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

25 在一些实施方案中, 式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C₁₋₆ 烷基, 所述烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基所取代。

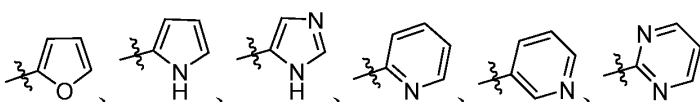
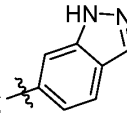
在一些实施方案中, 式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b}

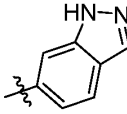
选自氢。

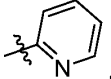
在一些实施方案中，式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-， L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

在一些实施方案中，式 II-1d 或式 II-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自
5 键， L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

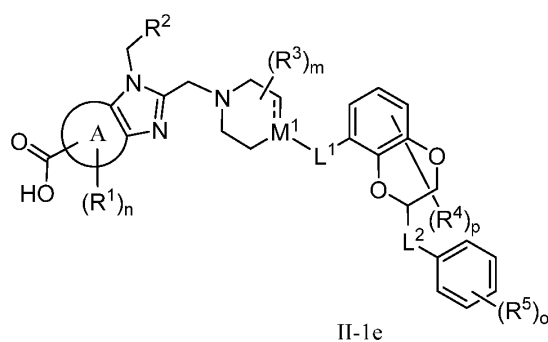
另一方面，本公开中式 I 所示化合物或其可药用盐中环 D 选自 5 或 10 元杂芳

基，例如  或 。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中环 D 选自 。

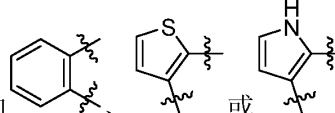
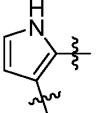
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中环 D 选自 。

10 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1e 所示化合物或其可药用盐

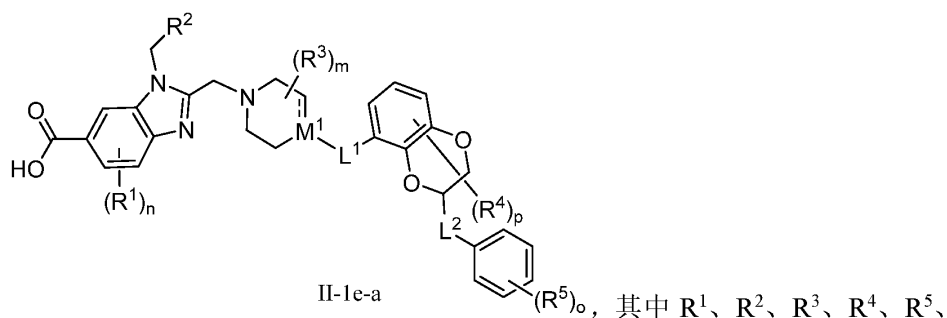


，其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、n、m、o、p 如式 I 所示化合物中定义； M^1 为 N 原子或 C 原子； 为单键或双键；当 M 为 N 原子， 为单键，当 M 为 C 原子， 为单键或双
15 键。

在一些实施方案中，式 II-1e 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元杂

芳基，例如  或 。

一些实施方案提供式 II-1e 所示化合物或其可药用盐为式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 、 M^1 如式 II-1e 所示化合物中定义； --- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， --- 为单键，当 M 为 C 原子， --- 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中
5 L^1 选自键， L^2 选自键。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中
 L^1 选自 $-\text{O}-$ ， L^2 选自 $-\text{OC}(\text{R}^{2a}\text{R}^{2b})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{2a}\text{R}^{2b})\text{O}-$ ， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中
 L^1 选自键， L^2 选自 $-\text{OC}(\text{R}^{2a}\text{R}^{2b})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{2a}\text{R}^{2b})\text{O}-$ ， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

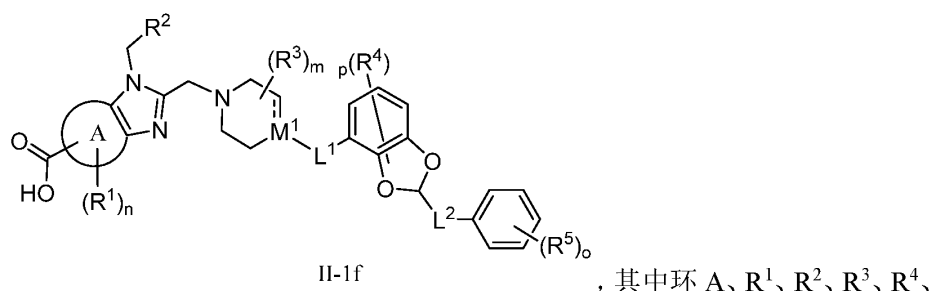
10 在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中
 R^{2a} 、 R^{2b} 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被一个或多个
选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基所取代。

在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中
 R^{2a} 、 R^{2b} 选自氢。

15 在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中
 L^1 选自键， L^2 选自 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

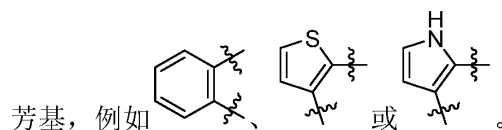
在一些实施方案中，式 I 或式 II-1e 或式 II-1e-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1
选自 $-\text{O}-$ ， L^2 选自 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

20 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为式 II-1f 所示化合物或其
可药用盐

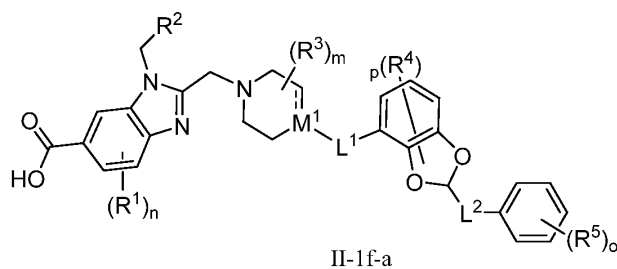


，其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 如式 I 所示化合物中定义； M^1 为 N 原子或 C 原子； --- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， --- 为单键，当 M 为 C 原子， --- 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 II-1f 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元杂



一些实施方案提供式 II-1f 所示化合物或其可药用盐为式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐



5 , 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 、 M^1 如式 II-1f 所示化合物中定义； $-----$ 为单键或双键；当 M 为 N 原子， $-----$ 为单键，当 M 为 C 原子， $-----$ 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自键。

10 在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自-O-， L^2 选自-OC($R^{2a}R^{2b}$)-或-C($R^{2a}R^{2b}$)O-， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自-OC($R^{2a}R^{2b}$)-或-C($R^{2a}R^{2b}$)O-， R^{2a} 、 R^{2b} 如前述定义。

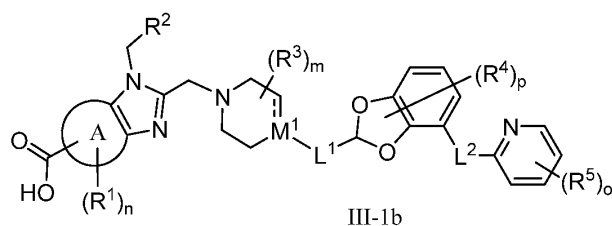
15 在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基所取代。

在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 R^{2a} 、 R^{2b} 选自氢。

20 在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自-O-， L^2 选自-OCH₂-或-CH₂O-。

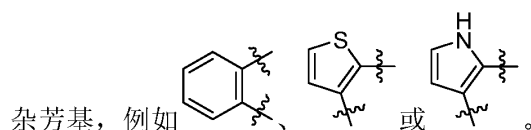
在一些实施方案中，式 II-1f 或式 II-1f-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自-OCH₂-或-CH₂O-。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为式 III-1b 所示化合物或其可药用盐

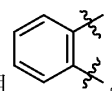


，其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 如式 I 所示化合物中定义； M^1 为 N 原子或 C 原子； ----- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， ----- 为单键，当 M 为 C 原子， ----- 为单键或双键。

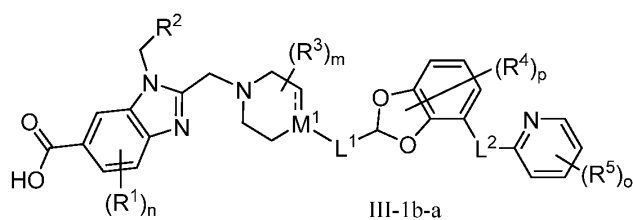
5 在一些实施方案中，式 III-1b 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元



在一些实施方案中，式 III-1b 所示化合物或其可药用盐环 A 选自



在一些实施方案中，式 III-1b 所示化合物或其可药用盐为式 III-1b-a 所示化合物或其可药用盐



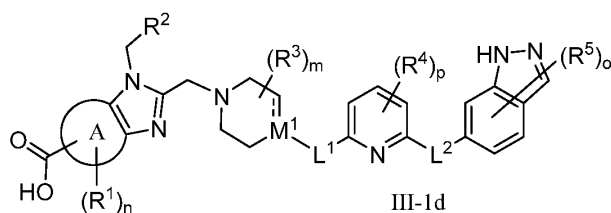
10 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 、 M^1 如式 III-1b 所示化合物中定义； ----- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， ----- 为单键，当 M 为 C 原子， ----- 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 III-1b 或式 III-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自键。

15 在一些实施方案中，式 III-1b 或式 III-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-， L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

在一些实施方案中，式 III-1b 或式 III-1b-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

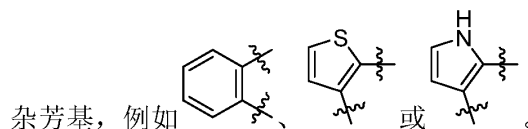
20 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐为式 III-1d 所示化合物或其可药用盐



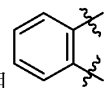
III-1d

，其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 如式 I 所示化合物中定义； M^1 为 N 原子或 C 原子； ----- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， ----- 为单键，当 M 为 C 原子， ----- 为单键或双键。

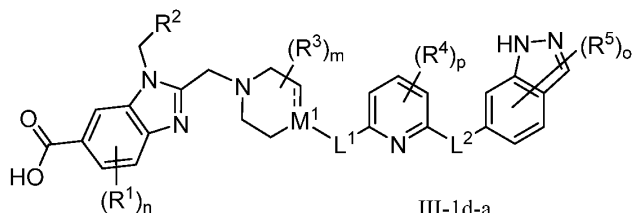
5 在一些实施方案中，式 III-1d 所示化合物或其可药用盐环 A 选自苯基或 5 元



在一些实施方案中，式 III-1d 所示化合物或其可药用盐环 A 选自



在一些实施方案中，式 III-1d 所示化合物或其可药用盐为式 III-1d-a 所示化合物或其可药用盐



III-1d-a

10 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 、 M^1 如式 III-1b 所示化合物中定义； ----- 为单键或双键；当 M 为 N 原子， ----- 为单键，当 M 为 C 原子， ----- 为单键或双键。

在一些实施方案中，式 III-1d 或式 III-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自键。

15 在一些实施方案中，式 III-1d 或式 III-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自 -O-， L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

在一些实施方案中，式 III-1d 或式 III-1d-a 所示化合物或其可药用盐中 L^1 选自键， L^2 选自 -OCH₂- 或 -CH₂O-。

20 另一方面，在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素或 C₁₋₆ 烷氧基，例如氟、甲氧基或乙氧基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素或 C_{1-6} 烷基，例如氟、甲基或乙基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素或 C_{1-6} 环烷基，例如氟、环丙基或环丁基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^5 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

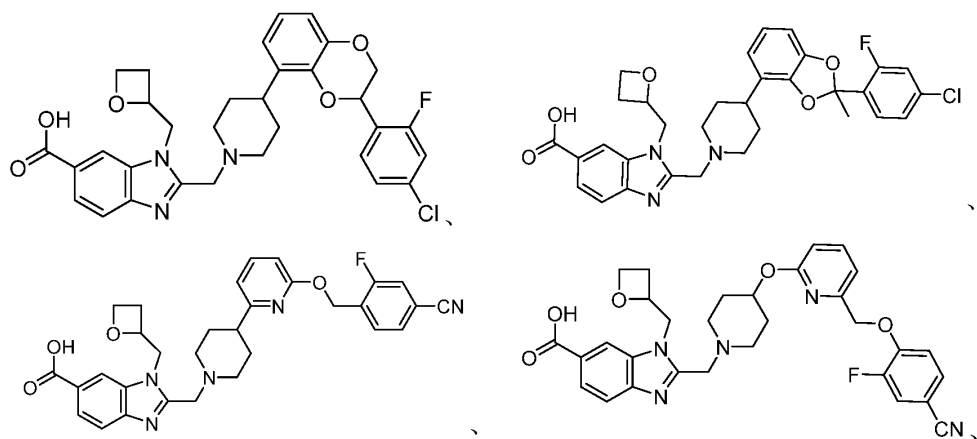
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^5 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

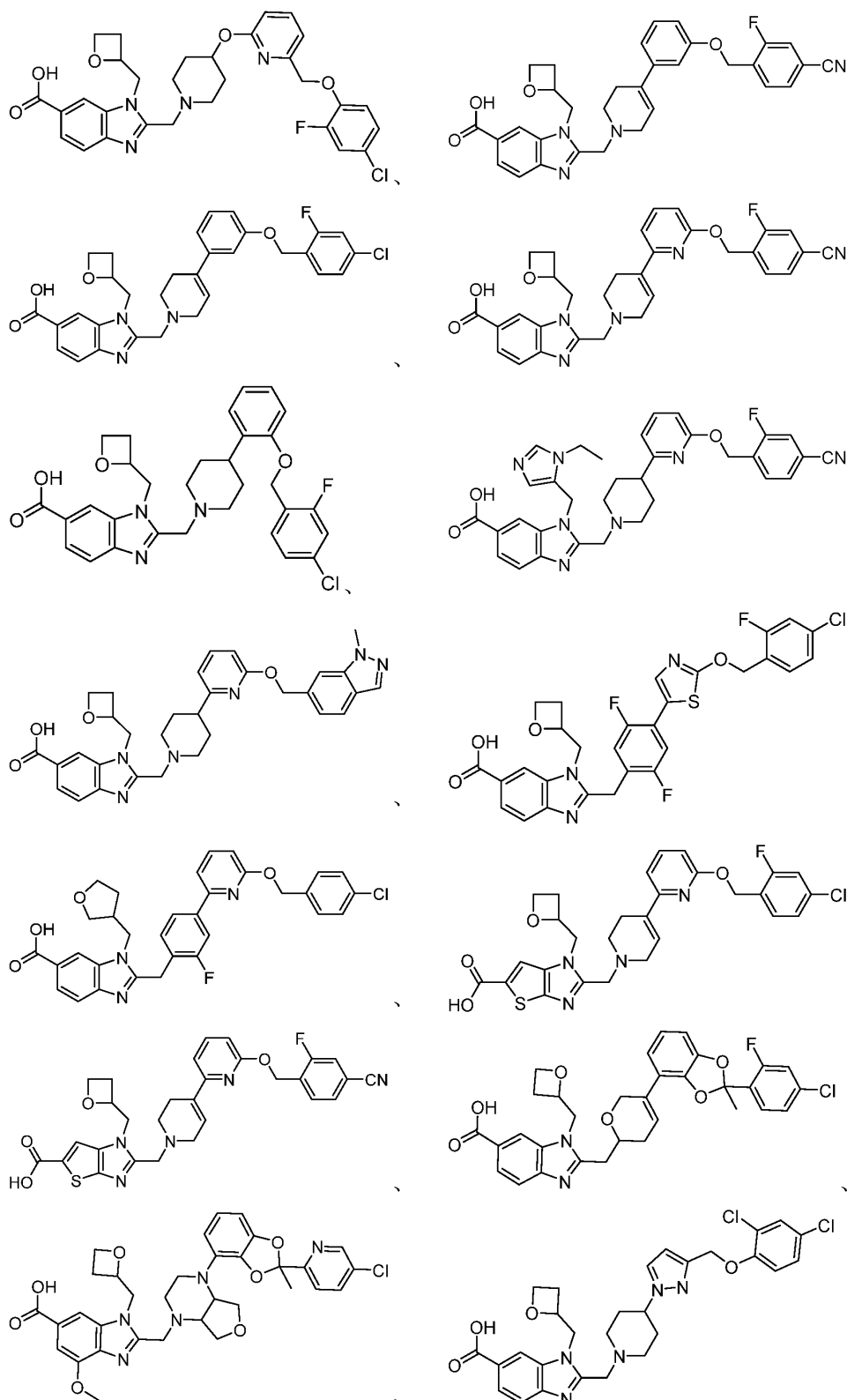
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^5 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元杂环烷基，例如，氟、氯、氰基、甲基、乙基、氧杂环丁基或四氢呋喃基。

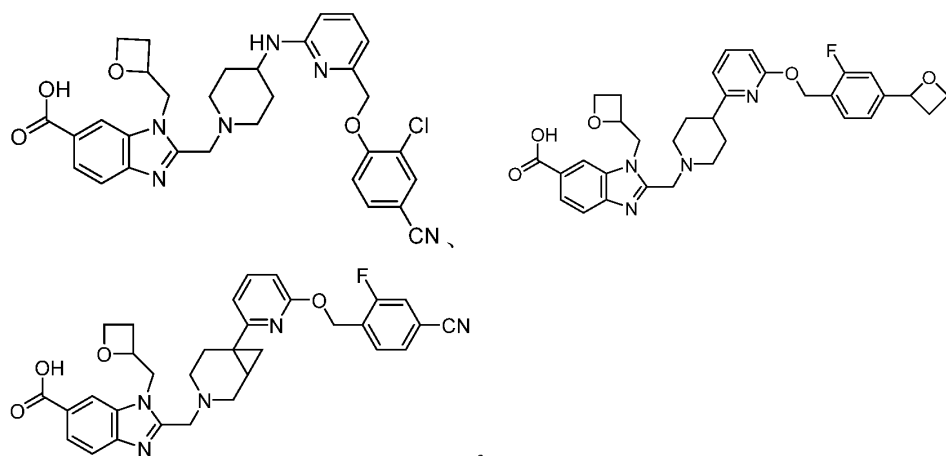
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^4 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^4 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基或 C_{1-6} 烷基，例如氟、氯、氰基、甲基或乙基。

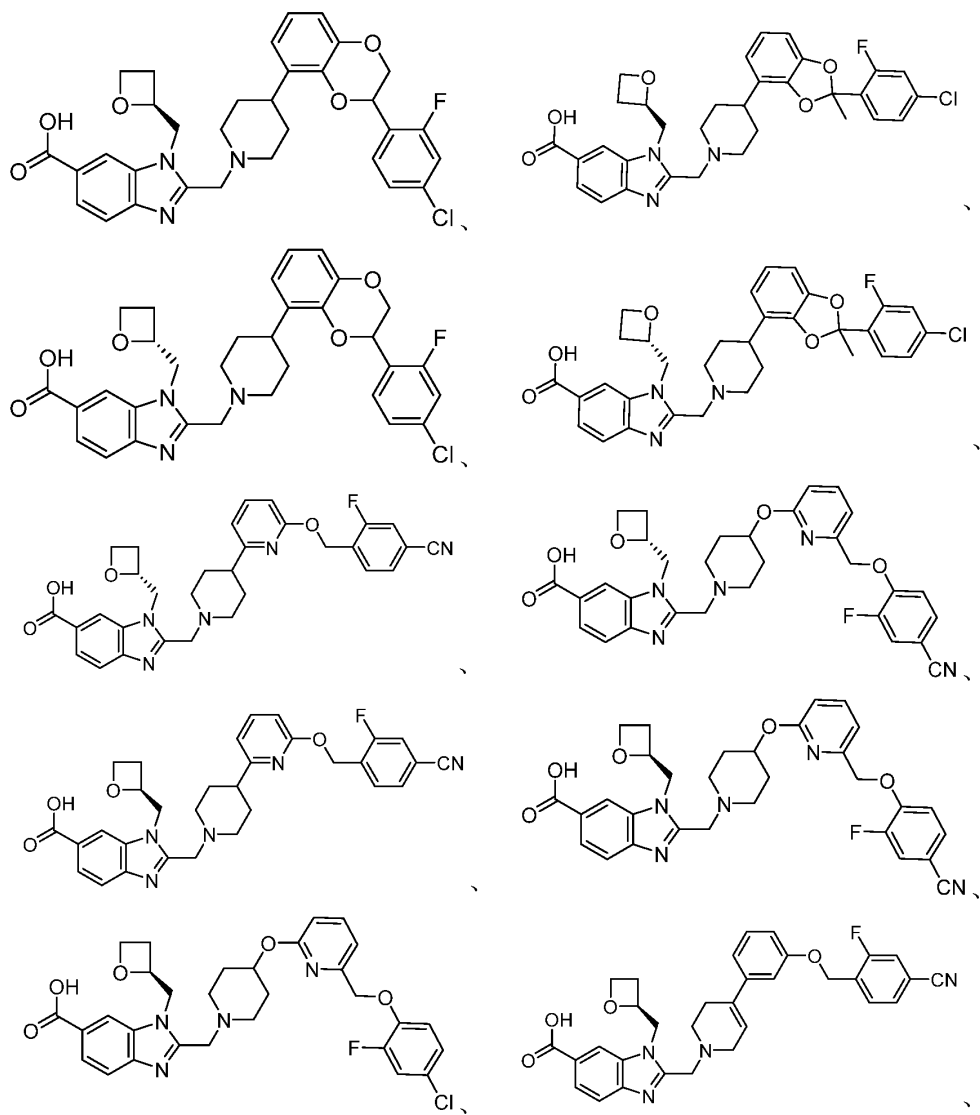
本公开式 I 所示化合物或其可药用盐选自：

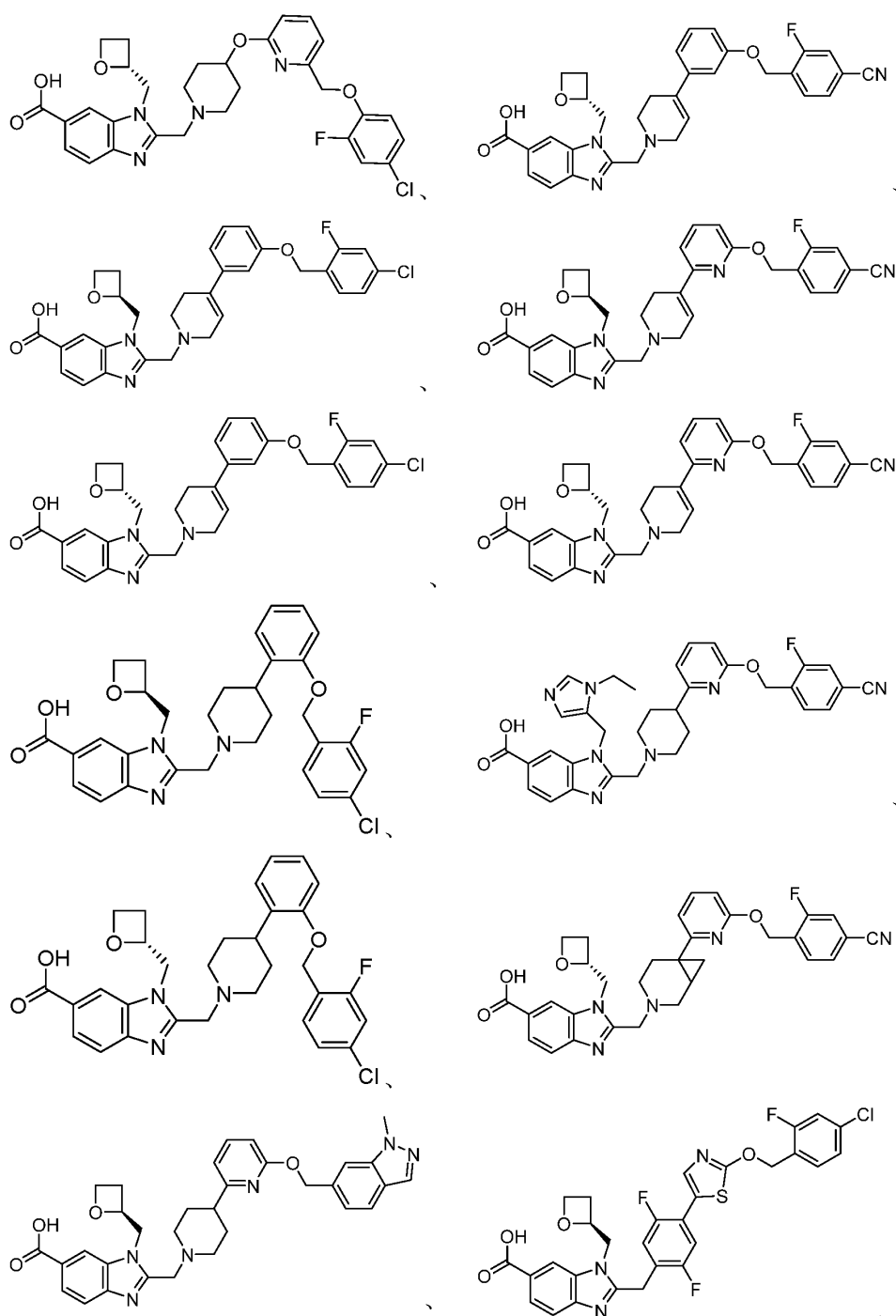


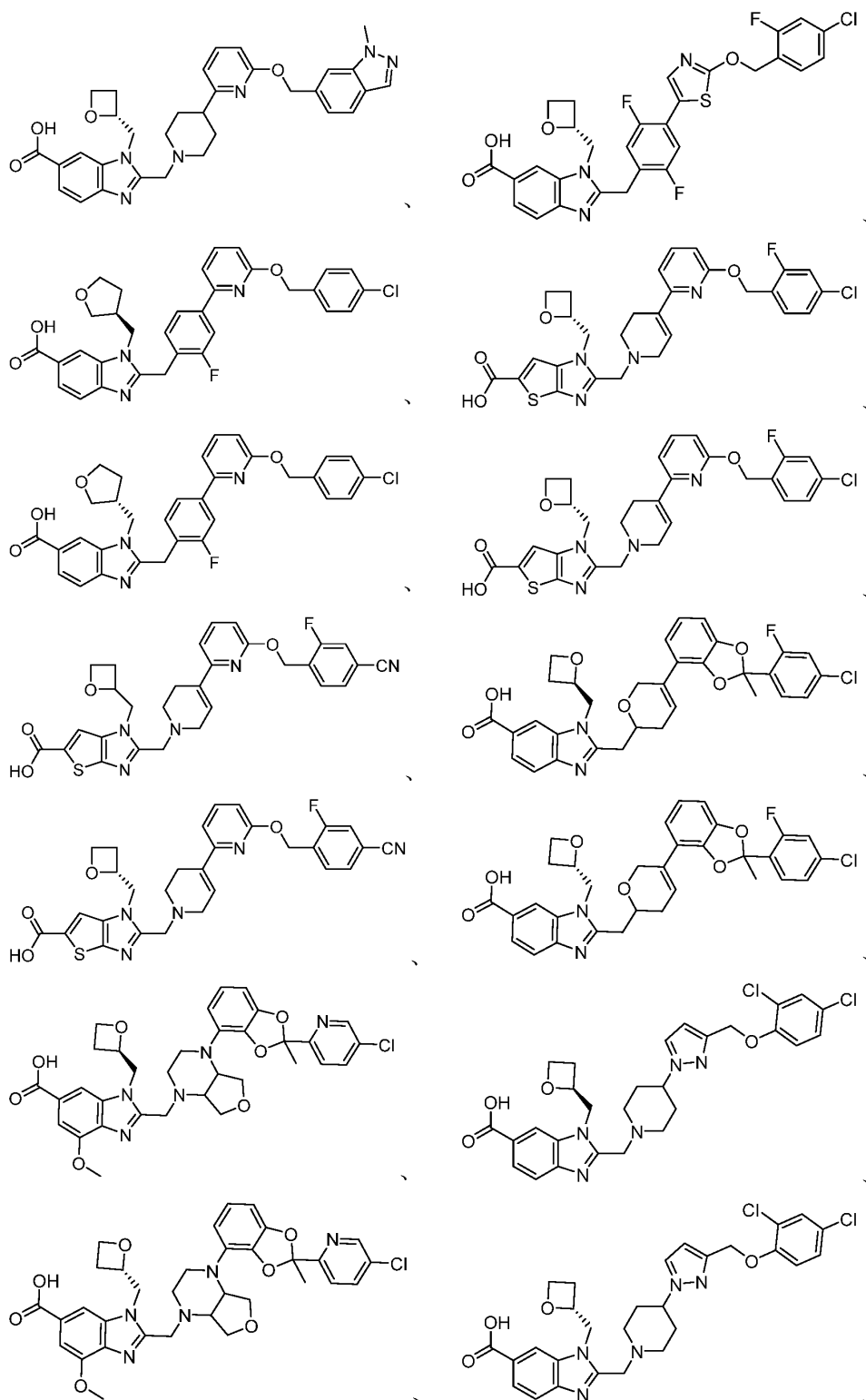


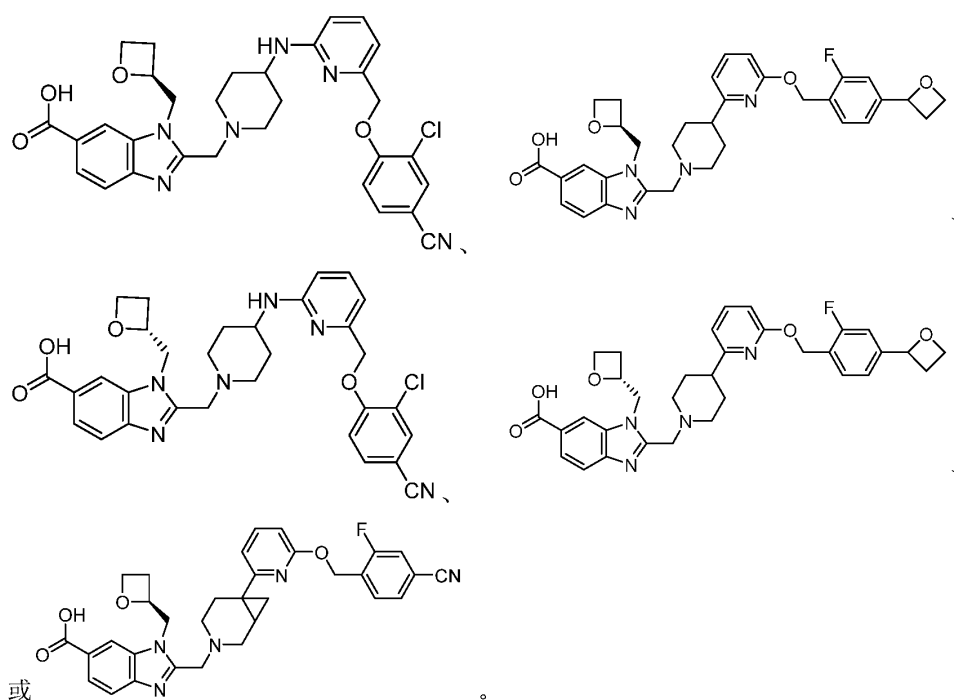


在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐选自

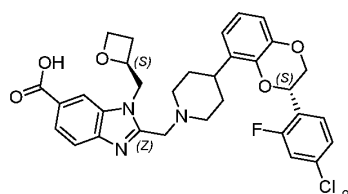








在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐选自



另一方面，一些实施方案提供的药物组合物，其包括 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸作为活性剂，和抗酸化合物。

进一步地，本公开所述药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比为 1:1~1:40，可以为 1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20、1:21、1:22、1:23、1:24、1:25、1:26、1:27、1:28、1:29、1:30、1:31、1:32、1:33、1:34、1:35、1:36、1:37、1:38、1:39、1:40 或任意两数之间值。

在一些实施方案中，所述药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比 1:1~1:10。在一些实施方案中，所述药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比 1:2~1:10。在一些实施方案中，所述药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比 1:2。在一些实施方案中，所述药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比 1:3。在一些实施方案中，所述药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比 1:4。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其包括 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲

基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸作为活性剂，和碳酸钠。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其包括 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸作为活性剂，和碳酸钠，其中碳酸钠与活性成分的重量

5 比 1:1~1:40

另一方面，在一些实施方案中，所述活性成分含量为 1~30%，可以为 1.0%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、2%、27%、28%、29%、30%或任意
10 两数之间值。在一些实施方案中，所述活性成分的用量占药物组合物重量的 5~15%。在一些实施方案中，所述活性成分的用量占药物组合物重量的 10~25%。

在一些实施方案中，抗酸化合物含量为 0.5~10%，可以为 0.5%、0.7%、0.9%、1%、1.2%、1.4%、1.6%、1.8%、2%、2.2%、2.4%、2.6%、2.8%、3%、3.2%、3.4%、3.6%、3.8%、4%、4.2%、4.4%、4.6%、4.8%、5%、5.2%、5.4%、5.6%、5.8%、
15 6%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%、7%、7.2%、7.4%、7.6%、7.8%、8%、8.2%、8.4%、8.6%、8.8%、9%、9.2%、9.4%、9.6%、9.8%、10%或任意两数之间值。在一些实施方案中，所述抗酸化合物的用量占药物组合物重量的 1~10%。在一些实施方案中，所述抗酸化合物的用量占药物组合物重量的 2~6%。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 20
- 1) 1%-30%的活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐；
 - 2) 20~95%的填充剂；
 - 3) 0.5~10%的抗酸化合物；
 - 4) 1~20%的崩解剂；
 - 5) 0.5~10%的粘合剂。

25 在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 1) 1%-30%的活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐；
- 2) 20~95%的填充剂，所述填充剂选自微晶纤维素和甘露醇
- 3) 0.5~10%的抗酸化合物；
- 4) 1~20%的崩解剂，所述崩解选自交联羧甲基纤维素钠；
- 30 5) 0.5~10%的粘合剂，所述粘合剂选自聚维酮。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 1) 1%-30%的活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐；
- 2) 20~95%的填充剂；
- 3) 0.5~10%的抗酸化合物；
- 35 4) 1~20%的崩解剂；
- 5) 0.5~10%的粘合剂，其中抗酸化合物与活性成分的重量比为 1:1~1:40。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 1) 1%-30%的活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐；
- 2) 20~95%的填充剂，所述填充剂选自微晶纤维素和甘露醇
- 3) 0.5~10%的抗酸化合物碳酸钠；
- 5 4) 1~20%的崩解剂，所述崩解选自交联羧甲基纤维素钠；
- 5) 0.5~10%的粘合剂，所述粘合剂选自聚维酮。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 1) 1%-30%的活性成分式 I 所示化合物或其可药用盐；
- 2) 20~95%的填充剂，所述填充剂选自微晶纤维素和甘露醇
- 10 3) 0.5~10%的抗酸化合物碳酸钠；
- 4) 1~20%的崩解剂，所述崩解选自交联羧甲基纤维素钠；
- 5) 0.5~10%的粘合剂，所述粘合剂选自聚维酮，其中抗酸化合物与活性成分的重量比为 1:1~1:40。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 15 1) 1%-30%的活性成分 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸或其可药用盐；
- 2) 20~95%的填充剂；
- 3) 0.5~10%的抗酸化合物；
- 20 4) 1~20%的崩解剂；
- 5) 0.5~10%的粘合剂。

在一些实施方案中，所述药物组合物，其含有：

- 1) 1%-30%的活性成分 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸或其可药用盐；
- 25 2) 20~95%的填充剂；
- 3) 0.5~10%的抗酸化合物；
- 4) 1~20%的崩解剂；
- 5) 0.5~10%的粘合剂，其中抗酸化合物与活性成分的重量比为 1:1~1:40。

30 在另一些实施方案中，前述式 I 所示化合物或其可药用盐中一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素取代，形成同位素取代物。在一些实施方案中，所述同位素取代物为氘代物。

本公开药物组合物可以持续缓慢释放制剂（药物组合物）中活性成分，避免一般普通制剂或速释制剂频繁给药后，因血药浓度起伏过大而出现有效血药浓度的忽高忽低。同时，缓慢释放制剂（药物组合物）中活性成分可以有效降低
35 GLP-1R 给药后体内吸收副作用，如胃肠道副反应（恶心、呕吐、腹泻等）、肝功

能受损等，提高患者给药后的依从性。

在一些实施方案中，向受试者施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 4h 的 T_{max} ，例如 4h、4.5h、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

- 5 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 4h 的 T_{max} ，例如 4h、4.5h、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

- 10 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 6h~12h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 4h 的 T_{max} 。

- 15 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 4h~12h 的 T_{max} ，例如 4h、4.5h、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

- 20 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 6h~12h 的 T_{max} 。在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 6h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，向受试者施用化合物 A 或其可药用盐时，提供 4h~12h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用化合物 A 或其可药用盐时，提供 4h~12h 的 T_{max} 。

- 25 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 4h~12h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 6h~12h 的 T_{max} 。

- 30 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 6h 的 T_{max} 。

另一方面，在一些实施方案中，当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 7h 的 T_{max} ，例如 8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

- 35 在一些实施方案中，当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 7h~16h 的 T_{max} 。在一些实施方案中，当向处于饱腹

状态的健康受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 12h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供至少 7h 的 T_{max} 。

- 5 在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 7h~16h 的 T_{max} 。在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 12h 的 T_{max} 。

- 10 在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时, 提供 7h~16h 的 T_{max} , 例如 8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时, 提供 12h 的 T_{max} 。

- 15 本公开所述药物组合物口服施用后在血液中的达到最大浓度的时间点 T_{max} 以平均值计。在一些实施方案中, 前述药物组合物口服施用后在血液中的达到最大浓度的时间点 T_{max} 以几何平均值计。

在一些实施方案中, 当向健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 6~8h 的 $T_{1/2}$ 。

- 20 在一些实施方案中, 当向健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时, 提供 6~8h 的 $T_{1/2}$ 。

在一些实施方案中, 当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 1370 ± 548 ng/mL 的平均血浆 C_{max} 。

- 25 在一些实施方案中, 当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时, 提供 1370 ± 548 ng/mL 的平均血浆 C_{max} 。

在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 810 ± 280 ng/mL 的平均血浆 C_{max} 。

在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时, 提供 810 ± 280 ng/mL 的平均血浆 C_{max} 。

- 30 在一些实施方案中, 当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 22700 ± 3382 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t} 。

在一些实施方案中, 当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时, 提供 22700 ± 3382 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t} 。

- 35 在一些实施方案中, 当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 17900 ± 4439 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t} 。

t₀

在一些实施方案中，当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 $17900 \pm 4439 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 的平均血浆 AUC_{0-t_0} 。

5 在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 $23200 \pm 3387 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 的平均血浆 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 。

∞

在一些实施方案中，当向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 $23200 \pm 3387 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 的平均血浆 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 。

10 在一些实施方案中，当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 $20500 \pm 2112 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 的平均血浆 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 。

∞

在一些实施方案中，当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 $20500 \pm 2112 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 的平均血浆 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 。

15 另一方面，在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 7h 的 $T_{\max}$ 。

在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 7h-16h 的 $T_{\max}$ ，例如 8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

20 在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 9h-12h 的 $T_{\max}$ ，例如 9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 10h-12h 的 $T_{\max}$ 。

25 在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供至少 7h 的 $T_{\max}$ 。

本公开所述药物组合物口服施用后在血液中的达到最大浓度的时间点 $T_{\max}$ 以平均值计。在一些实施方案中，前述药物组合物口服施用后在血液中的达到最大浓度的时间点 $T_{\max}$ 以几何平均值计。

30 在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供平均值 7~15h 的 $T_{\max}$ 。

在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供几何平均值 7~15h 的 $T_{\max}$ 。

35 在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 480 ng/mL 的平均血浆 $C_{\max}$ 。

在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合

物或其可药用盐时，提供 9437 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t}。

在一些实施方案中，当向健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 9437 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t}。

另一方面，在一些实施方案中，当向饱腹状态的受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 7h 的 T_{max}，例如 8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中，当向受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 6h 的 T_{max}，例如 6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。

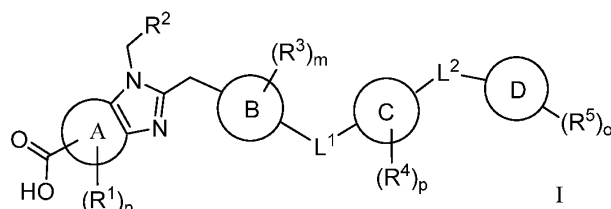
在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

本公开另一方面还提供前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途。优选在制备用于治疗 and/或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、非酒精性脂肪性肝炎和心血管疾病的药物中的用途。

本公开另一方面还提供一种预防和/或治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性疾病的方法，包括向患者施用有效量的前述药物组合物。

本公开另一方面还提供一种预防和/或治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性疾病的前述药物组合物。

- 5 另一方面，本公开还提供一种缓释药物组合物，其包含式 I 所示化合物或其可药用盐作为活性成分，



其中，

环 A 选自苯基或 5 或 6 元杂芳基；

- 10 R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代；

- 15 R^2 选自 3 至 6 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基，所示杂环烷基或杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代；

环 B 选自 3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 或 6 元杂芳基；

- 20 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代，

或者任意两个 R^3 与相邻原子形成 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代；

- 25 L^1 选自 -O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(R^{1a}R^{1b})-、-OC(R^{1a}R^{1b})-、-C(R^{1a}R^{1b})O-、-C(O)N(R^{1c})-、-N(R^{1c})(O)C-、-S(O)₂N(R^{1d})-、-N(R^{1e})-或键，

- 30 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；

环 C 选自 C_{6-10} 芳基或 5 或 10 元杂芳基；

R^4 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基、

C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基, 所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代;

L² 选自 -O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-

- 5 C(R^{2a}R^{2b})-、-OC(R^{2a}R^{2b})-、-C(R^{2a}R^{2b})O-、-C(O)N(R^{2c})-、-N(R^{2c})(O)C-、-S(O)₂N(R^{2d})-、-N(R^{2e})-或键;

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基, 所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基所取代;

- 10 环 D 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5 或 10 元杂芳基;

R⁵ 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基, 所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代;

- 15 n 选自 0、1、2、3 或 4;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

o 选自 0、1、2、3 或 4;

p 选自 0、1、2、3 或 4。

- 20 一些实施方案提供的缓释药物组合物, 其包括 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸作为活性剂。

本公开缓释药物组合物口服施用后在血液中的达到最大浓度的时间点 T_{max} 以平均值计。在一些实施方案中, 前述药物组合物口服施用后在血液中的达到最大浓度的时间点 T_{max} 以几何平均值计。

- 25 在一些实施方案中, 所述缓释药物组合物, 在向受试者口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供至少 4h 的 T_{max}, 例如 4h、4.5h、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

- 30 在一些实施方案中, 所述缓释药物组合物, 在向处于空腹状态的受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供至少 4h 的 T_{max}, 例如 4h、4.5h、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中, 所述缓释药物组合物, 在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供至少 4h 的 T_{max}。

- 35 在一些实施方案中, 所述缓释药物组合物, 在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 4h~12h 的 T_{max}, 例如 4h、4.5h、5h、5.5h、6h、6.5h、7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、

11h、11.5h、12h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 6h~12h 的 T_{max} 。

5 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 6h 的中值 T_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 4h~12h 的 T_{max} 。

10 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 6h~12h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于空腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 6h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于饱腹状态的受试者口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 7h 的 T_{max} ，例如 7h、7.5h、8h、8.5h、
15 9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 7h 的 T_{max} 。

20 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 7h~16h 的 T_{max} ，例如 7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 12h 的 T_{max} 。

25 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 7h~16h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 12h 的 T_{max} 。

30 另一方面，在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供至少 7h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 7h-16h 的 T_{max} ，例如 7h、7.5h、8h、8.5h、9h、9.5h、10h、10.5h、11h、11.5h、12h、12.5h、13h、13.5h、14h、14.5h、15h、15.5h、16h 或者两值之间任一值。

35 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 9h-12h 的 T_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 10h-12h 的 T_{max} 。在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供至少 7h 的 T_{max} 。

- 5 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 60mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 480 ng/mL 的平均血浆 C_{max} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时，提供 9437 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t} 。

- 10 在一些实施方案中，所述缓释药物组合物，在向健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量化合物 A 或其可药用盐时，提供 9437 h*ng/mL 的平均血浆 AUC_{0-t} 。

在一些实施方案中，所述缓释药物组合物含有抗酸化合物。在一些实施方案中，所述抗酸化合物选自水溶性抗酸化合物，例如碳酸钠。在一些实施方案中，所述缓释药物组合物含有 0.5~10% 的抗酸化合物。在一些实施方案中，所述缓释药物组合物中抗酸化合物与活性成分的重量比为 1:1~1:40。

- 15 本公开“缓释药物组合物”为本领域技术人员所知，在规定的释放介质中缓慢地非恒速释放药物，与相应的普通制剂（药物组合物）比较，给药频率比普通制剂减少一半或有所减少。

根据需要，所的颗粒剂或素片还可以进一步包衣或灌装成胶囊等。

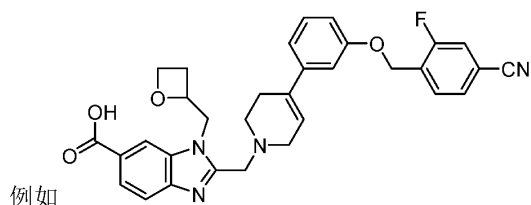
- 20 本公开中所述的“以药物组合物的重量计”或“药物组合物重量”为不包含包衣剂的片芯重量计算活性成分或其他种类药用辅料的使用量数值范围。本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐，例如氨丁三醇盐。

- 本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过
- 25 30 通过使用手性原料或手性试剂合成。

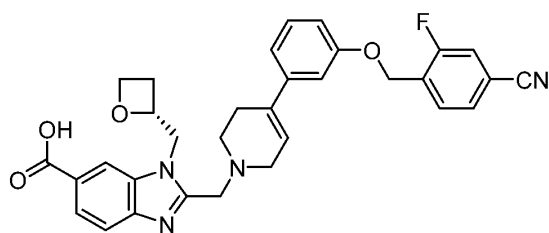
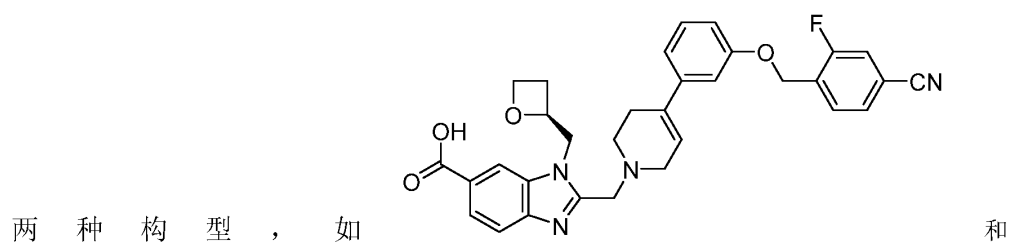
- 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到
- 35

纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

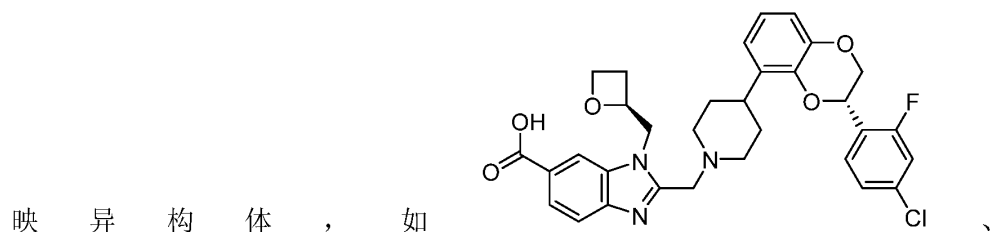
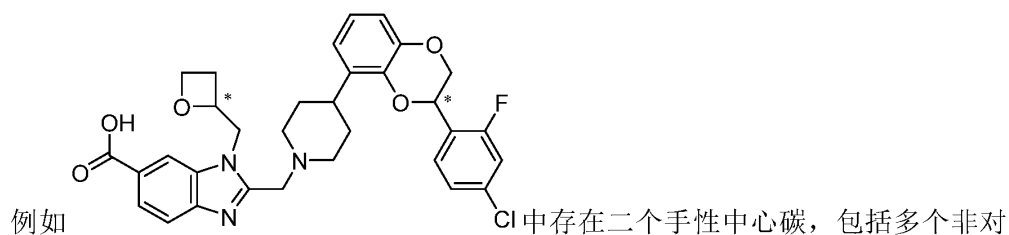
本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“.....”或“/”，或者同时包含“.....”和“/”两种构型。

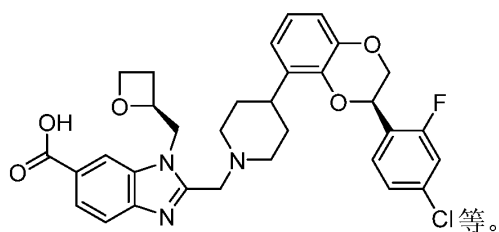


存在手性异构体，包含“.....”和“/”



10 另一方面，如果化合物中存在不止一个手性中心碳，将存在多个非对映异构体，





本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。

5 本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

10 除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘（D）时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度（其为 0.015%）至少 1000 倍的丰度的氘（即，至少 10% 的氘掺入）。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种
15 氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

20

术语：

本公开所述“药物组合物重量”为不包含包衣剂的片芯重量计算活性成分或其他种类药用辅料的使用量数值范围。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，
25 该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局（FDA）批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助
30 悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

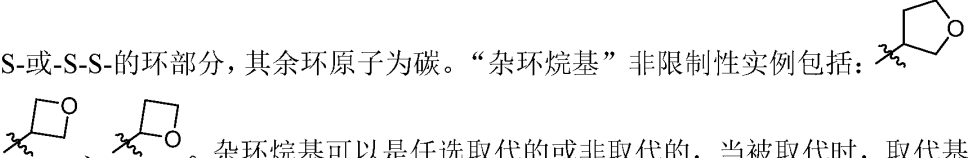
本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症

状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

- 5 术语“烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至6个碳原子的直链和支链基团。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基。

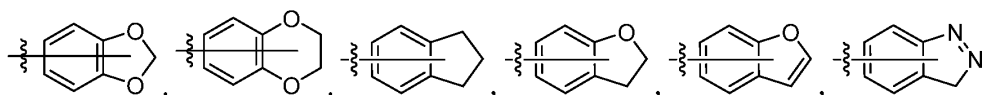
- 10 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至6个碳原子,如4个碳或5个碳。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的。当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基。

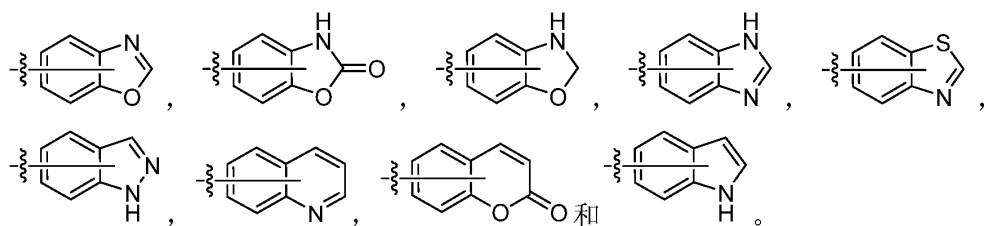
术语“杂环烷基(Heterocycloalkyl)”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至6个环原子,如4个环原子或5个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-

- 20 S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。“杂环烷基”非限制性实例包括:。杂环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基。

- 术语“烷氧基”指-O-(烷基),其中烷基的定义如上所述。非限制性实例包括: 25 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基。

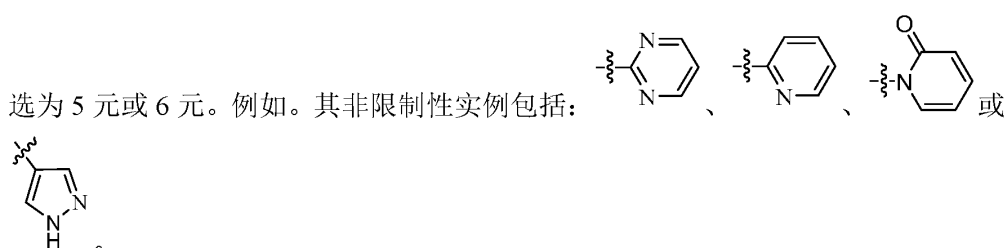
- 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至10元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环烷基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



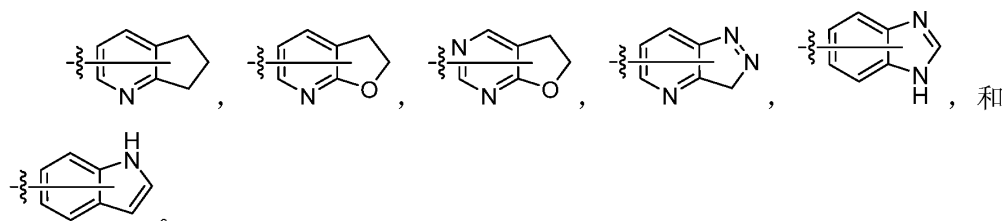


芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 10 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，如 7 元、8 元或 9 元，更优



10 所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基。

术语“杂环”指构成环的原子除碳原子外还有其他原子，其包括杂环烷基和杂芳基。“杂环烷基”和“杂芳基”如前述定义。

术语“羟基”指-OH基团。

20 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指“=O”。

25 “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可

能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

5 本公开中数值为仪器测量值，存在一定程度的误差，一般而言，正负 10%均属于合理误差范围内。当然需要考虑该数值所用之处的上下文，例如，活性成分的粒径，该数值为测量后误差变化不超过正负 10%，可以为正负 9%、正负 8%、正负 7%、正负 6%、正负 5%、正负 4%、正负 3%、正负 2%或正负 1%，优选正负 5%。

药代动力学参数表

参数	释义
C _{max}	峰浓度。根据血药浓度-时间实测数据直接获得。
AUC _{0-t}	从零时到最后一个可检测血药浓度的时间内曲线下面积。通过线性梯形法则计算： $AUC_{(i, i+1)}=(T_{i+1}-T_i)(C_i+C_{i+1})/2$ ，AUC _{0-t} 为所有 AUC _(i, i+1) 之和。
AUC _{0-∞}	从零外推至无穷远时间的曲线下面积。 $AUC_{0-∞}=AUC_{0-t}+C_t/\lambda_z(C_t$ 为最后一个可测定的血药浓度)。
T _{max}	达峰时间。根据血药浓度-时间实测数据直接获得。
t _{1/2z}	终末端消除半衰期。 $t_{1/2z}=\ln 2/\lambda_z$ 。

10 本公开所述药物辅料或试剂均可来自商业途径，如羟丙甲基纤维素可外购；化合物 A：2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸，参照 WO2022007979 中方法制备获得，并将相关内容引用本文本以示说明。

15 **具体实施方式**

以下为本公开的具体实施方式，实施例是为进一步描述本公开而不是限制本公开，凡与本公开等效的技术方案均属于本公开的保护范围。

实施例 1

20 按表 1 的用量，将 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（化合物 A）、微晶纤维素、甘露醇、聚维酮、无水碳酸钠和硬脂酸镁进行混合，随后干法制粒，整粒，再与交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

25 表 1

成分	处方 1		处方 2	
	mg/片	占比	mg/片	占比
化合物 A	60	10.6%	60	10.6%

微晶纤维素 112	217.6	38.3%	228.8	40.3%
甘露醇 200SD	217.6	38.3%	228.8	40.3%
聚维酮 K30	11.2	2.0%	11.2	2.0%
无水碳酸钠	22.4	3.9%	0	0.0%
硬脂酸镁	4.4	0.8%	4.4	0.8%
交联羧甲基纤维素钠 (外加)	29.5	5.2%	29.5	5.2%
硬脂酸镁 (外加)	5.3	0.9%	5.3	0.9%
合计	568	100.0%	568	100.0%

溶出实验

根据中国药典 2020 版二部附录溶出度测定第二法（桨法），对处方 1 和 2 的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的 pH 5.0 醋酸盐缓冲液（含 0.2%十六烷基三甲基溴化铵 CTAB）作为溶出介质，并在 37±0.5℃ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。

表 2

时间 (h)	处方 1	处方 2
	溶出度 (%)	
0.5	26	89
0.75	/	89
1	32	/
2	41	/
3	46	/
4	49	/
5	52	/
6	56	/
8	63	/
12	74	/

注：“/” 未检测

结果表明，处方 1 中化合物 A 缓释溶出释放，12h 时累积溶出 74%，处方 2 在 0.75h（45min）溶出 89%，达基本溶出完全。相比处方 2，含有碳酸钠的处方 1 展现出缓释释放特性。

实施例 2

按表 3 的用量，将 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（化合物 A）、无水磷酸氢钙、甘露醇、聚维酮进行混合，随后采用碳酸钠的水溶液进行湿法制粒，整粒，再与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 3

组分	处方 3	
	mg/片	占比
化合物 A	15	25
无水磷酸氢钙	14.7	24.5
甘露醇	14.7	24.5
聚维酮	1.2	2
无水碳酸钠	2.4	4
微晶纤维素	9	15
交联羧甲基纤维素钠 （外加）	2.4	4
硬脂酸镁（外加）	0.6	1
合计	60	100

根据中国药典 2020 年版二部附录溶出度测定第一法(篮法)进行溶出度测定。

10 使用 900ml 的 pH 5.0 醋酸盐缓冲液（含 0.2%十六烷基三甲基溴化铵 CTAB）作为溶出介质，并在 37±0.5℃ 下以 100rpm 进行溶出试验。

表 4

时间（h）	溶出度（%）
0.5	30
1	39
2	54
3	63
4	72
5	81
6	88

8	100
---	-----

结果表明，处方 3 缓慢释放，8h 累计溶出 100%，相比处方 2，含有碳酸钠的处方 1 和处方 3 展现出缓释释放特性。

5 测试例 1：健康人体内药代动力学研究

1.1 研究目的

研究健康受试者在空腹及饱腹单次口服处方 3 90mg 剂量片剂的药代动力学特征

1.2 研究计划

10 采用单中心、双盲的试验设计，计划共入选 10 例健康受试者，依次进行饱腹及空腹给药，期间清洗期为至少 3 天。根据系列时间点采集血样，并进行安全性检查。采用 HPLC-MS/MS 法测定给药后不同时间点的血药浓度。计算药代动力学参数，并进行统计分析。

1.3 给药方案

15 受试者于 D-2 进入研究中心。D-2 晚统一进食后，禁食 10 小时，不禁水过夜，次日行 5 点指尖血糖监测、统一进食。D-1 晚统一进食后，禁食至少 10 小时，不禁水过夜，D1 早晨在采集空腹血样后，于服药前 30 分钟±1min 开始进食高脂餐（高脂肪高热量餐），并在 30 分钟内用餐完毕，随后以 240 毫升水服用处方 3 片或安慰剂，服药前 1 小时至服药后 1 小时内禁止饮水，服药后 4 小时内不允许摄入任何食物。若受试者发生低血糖，则可按需进食进行补救。

20 完成餐后给药研究后，受试者进行至少 1 天的洗脱后，进行空腹给药基线检查（拟餐后给药 D3），若无未改善/恢复的不良事件，则受试者可直接进入空腹给药阶段；若当日检查发现新的不良事件或已有不良事件仍未改善/恢复，则继续随访，直到研究者评估可以进入空腹给药阶段或退出研究。于后一日行 5 点指尖血糖监测，当晚统一进食后，禁食至少 10 小时，不禁水过夜，次日早晨在采集空腹血样后，以 240 毫升水服用处方 3 片或安慰剂。服药前 1 小时至服药后 1 小时内禁止饮水，服药后 4 小时内不允许摄入任何食物。若受试者发生低血糖，则可按需进食进行补救。

1.4 试验药物

30 受试制剂（T）：处方 3，规格：15mg，给药剂量：90mg。

1.5 药动学结果

表 5

	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	T _{max} (h)
--	----------------------	-----------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------

空腹	7.44	1370±548	22700±3382	23200±3387	6
饱腹	7.89	810±280	17900±4439	20500±2112	12

实施例 3

按表 6 的用量，将 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸
5 （化合物 A）、微晶纤维素、甘露醇、聚维酮、无水碳酸钠和硬脂酸镁进行混合，随后干法制粒，整粒，再与交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 6

成分	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7
	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
化合物 A	60.0	60.0	60.0	60.0
微晶纤维素 112	217.0	217.0	217.0	217.0
甘露醇 200SD	217.0	217.0	217.0	217.0
聚维酮 K30	11.0	11.0	11.0	11.0
无水碳酸钠	11.0	45.0	22.0	22.0
硬脂酸镁	4.5	4.5	4.5	4.5
交联羧甲基纤维素钠 (外加)	26.0	26.0	13.0	40.0
硬脂酸镁 (外加)	5.0	5.0	5.0	5.0
合计	551.5	585.5	549.5	576.5

10

溶出实验

根据中国药典 2020 版二部附录溶出度测定第二法(桨法)，对处方 4、处方 5、
处方 6 和处方 7 的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的 pH5.0 醋酸盐缓冲液（含
0.2%十六烷基三甲基溴化铵 CTAB）作为溶出介质，并在 37±0.5℃下以 50rpm 的
15 桨速进行溶出试验。

表 7

	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7
--	------	------	------	------

时间 (h)	溶出 度%	RSD%	溶出 度%	RSD%	溶出 度%	RSD%	溶出 度%	RSD%
1	55	11.2	25	5.4	40	5.6	48	15.4
2	65	8.6	35	5.6	48	5.8	58	7.4
4	79	2.5	54	8.9	65	4.8	74	2.0
6	85	1.8	58	2.5	75	8.2	81	1.3
8	95	2.2	67	3.8	80	3.1	87	1.3
12	99	2.0	74	4.8	85	1.2	93	0.5

实施例 4

按表 8 的用量，将 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（化合物 A）、微晶纤维素、甘露醇、聚维酮、无水碳酸钠或碳酸钙和硬脂酸镁进行混合，随后干法制粒，整粒，再与交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 8

成分	处方 8	处方 9
	mg/片	mg/片
化合物 A	60.0	60.0
微晶纤维素 112	217.0	217.0
甘露醇 200SD	217.0	217.0
聚维酮 K30	11.0	11.0
无水碳酸钠	22.0	/
碳酸钙	/	22.0
硬脂酸镁	4.5	4.5
交联羧甲基纤维素钠（外加）	26.0	26.0
硬脂酸镁（外加）	5.0	5.0

溶出实验

根据中国药典 2020 版二部附录溶出度测定第二法（桨法），对处方 1 和 2 的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的 pH 5.0 醋酸盐缓冲液（含 0.2%十六烷基三甲基溴化铵 CTAB）作为溶出介质，并在 37±0.5℃下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。

表 9

	处方 8		处方 9	
时间 (h)	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%
1	43	5.6	99	0.5
2	55	7.4	99	0.8
4	65	2.0	100	0.1
6	70	1.3	/	/
8	80	1.3	/	/
12	92	0.5	/	/

注：“/” 未检测

结果表明，相比水溶性碳酸钠，含碳酸钙的处方 1h 内基本溶出完成，未表现出缓释特性。

5 测试例 2:

1.1 研究计划

12 例健康成年男性受试者，随机分成 2 组，每组 6 例。根据系列时间点采集血样，并进行安全性检查。采用 HPLC-MS/MS 法测定给药后不同时间点的血药浓度。计算药代动力学参数，并进行统计分析。

10 1.2 给药方案

试验前一日下午受试者入住临床试验病房，晚上统一清淡饮食，然后禁食不禁水 10 h 过夜。受试者 7 点半左右进食标准早餐，8 点左右给药，240 mL 水送服。请务必让医生检查口腔，以保证确实服药。除服药前和服药后 1 h，其他时间可按需饮水，给药后 4 h（12:00 左右）进食标准餐。住院期间（给药后 24 小时，必须住院观察），要求统一食用医院提供的标准餐。试验期间忌烟酒，禁饮酒精，咖啡、碳酸饮料，禁食火龙果、葡萄柚及芒果及含有上述水果的果汁，应避免剧烈运动和长时间卧床，各周期之间的药物洗脱期为 72h（3 天）

15

采血时间点：给药前（0 h）和给药后 1h、2 h、4 h、6 h、10 h、12 h、14h、16h、24 h、30h、48 h 分别采集血液样本 4ml。

20

血样用肝素钠抗凝处理，准确记录实际采血时间，3500 rpm/min 离心 10 min，分离血浆，置-80℃保存待测。

1.3 试验药物

受试制剂（T）：处方 8 和处方 9，给药剂量：60mg。

1.4 药动学结果

25

表 10

	处方 8	处方 9
--	------	------

T _{max} (hr)	11.2	3.1
C _{max} (ng/mL)	480	803
T _{1/2} (hr)	6.81	6.15
AUC _{last} (hr*ng/mL)	9437	11291
AUC _{INF_pred} (hr*ng/mL)	9564	11371
MRT _{last} (h)	15	11

处方 9 组中有 1 例头晕、6 例恶心和 5 例呕吐，相比缓释处方 8 组而言，处方 9 出现 5 例呕吐，胃肠反应更明显。

5 实施例 5

按表 11 的用量，将 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸（化合物 A）、微晶纤维素、甘露醇、聚维酮、碱性辅料（碳酸钠、氢氧化钙、葡甲胺或三羟甲基氨基甲烷）和交联羧甲基纤维素钠混合后加入硬脂酸镁混合，压制成片剂。

表 11

成分	处方 10	处方 11	处方 12	处方 13
	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
化合物 A	30.0	30.0	30.0	30.0
微晶纤维素	112.4	112.4	112.4	112.4
甘露醇	112.4	112.4	112.4	112.4
聚维酮	5.6	5.6	5.6	5.6
碳酸钠	11.4	/	/	/
氢氧化钙	/	11.4	/	/
葡甲胺	/	/	11.4	/
三羟甲基氨基甲烷	/	/	/	11.4
交联羧甲基纤维素钠	5.6	5.64	5.64	5.64
硬脂酸镁	4.9	4.9	4.9	4.9

注：“/” 无

溶出方法：根据中国药典 2020 版二部附录溶出度测定第一法（篮法），使用 900ml 的 pH 5.0 醋酸盐缓冲液（含 0.2%十六烷基三甲基溴化铵 CTAB）作为溶出介质，并在 37±0.5℃ 下以 100rpm 的桨速进行溶出试验。

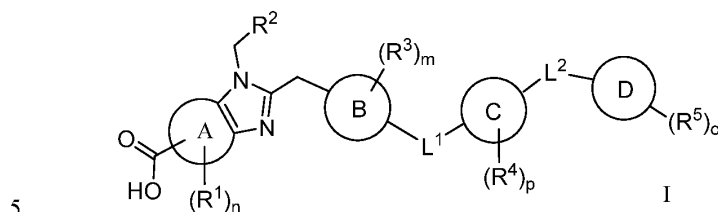
表 12

溶出 时间	处方 10	处方 11	处方 12	处方 13
	溶出%	溶出%	溶出%	溶出%
1h	45	34	87	91
2 h	52	72	99	93
4 h	58	95	100	93
6 h	65	98	100	94
8 h	70	98	100	94
12 h	77	98	100	95

以上结果说明不同种类的碱性辅料对溶出释放影响不同。

权利要求书

1. 一种药物组合物，其包含式 I 所示化合物或其可药用盐作为活性成分，和抗酸化合物，



其中，

环 A 选自苯基或 5 或 6 元杂芳基；

R^1 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代；

10

R^2 选自 3 至 6 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基，所示杂环烷基或杂芳基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代；

15 环 B 选自 3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 或 6 元杂芳基；

R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代，

20 或者任意两个 R^3 与相邻原子形成 C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基所取代；

L^1 选自 -O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(R^{1a}R^{1b})-、-OC(R^{1a}R^{1b})-、-C(R^{1a}R^{1b})O-、-C(O)N(R^{1c})-、-N(R^{1c})(O)C-、-

25 S(O)₂N(R^{1d})-、-N(R^{1e})-或键，

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基所取代；

环 C 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5 或 10 元杂芳基；

30 R^4 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基

基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；

L²选自-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(R^{2a}R^{2b})-、-OC(R^{2a}R^{2b})-、-C(R^{2a}R^{2b})O-、-C(O)N(R^{2c})-、-N(R^{2c})(O)C-、-S(O)₂N(R^{2d})-、-N(R^{2e})-或键；

- 5 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基所取代；

环D选自C₆₋₁₀芳基或5或10元杂芳基；

- 10 R⁵相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环烷基所取代；

n选自0、1、2、3或4；

m选自0、1、2、3或4；

- 15 o选自0、1、2、3或4；

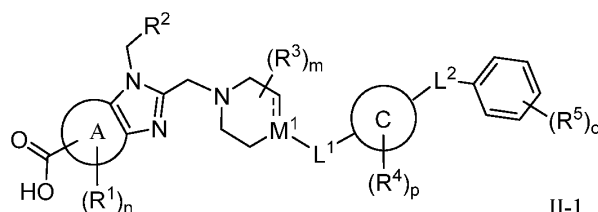
p选自0、1、2、3或4。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述抗酸化合物为水溶性抗酸化合物，优选碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾。

20

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，其中还含有药学上可接受的赋形剂，所述赋形剂优选填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂中的至少一种。

- 25 4. 根据权利要求1-3任一项所述的药物组合物，其中式I所示化合物或其可药用盐为式II-1所示化合物或其可药用盐，

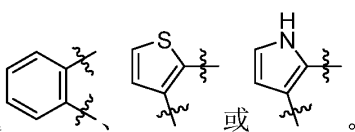


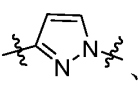
II-1，其中M¹为N原子或C原子；

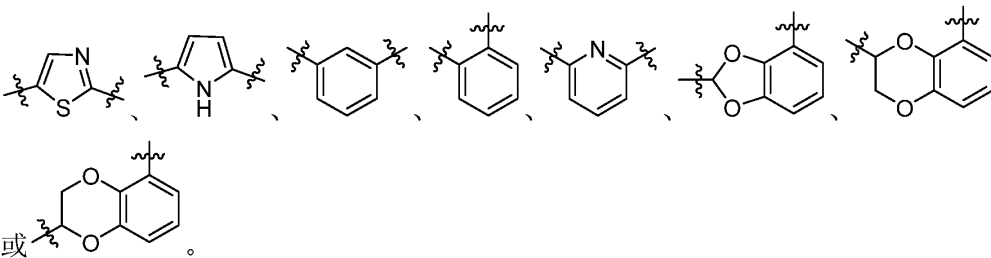
-----为单键或双键；当M为N原子，-----为单键，当M为C原子，-----为单键或双键；环A、环C、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L¹、L²、n、m、o、p如权利要求1中定义。

30

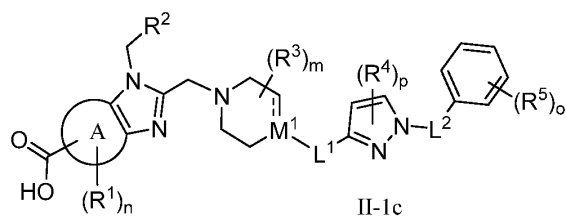
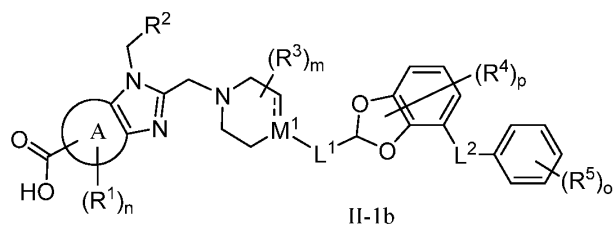
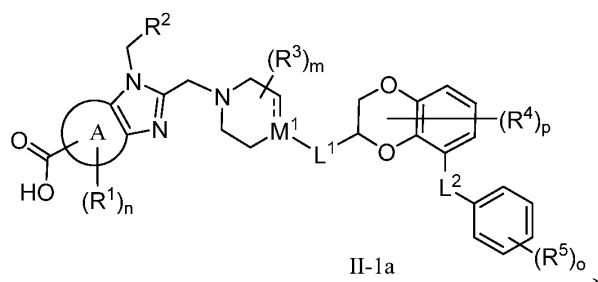
5. 根据权利要求1或4所述的药物组合物，其中环A选自苯基或5元杂芳

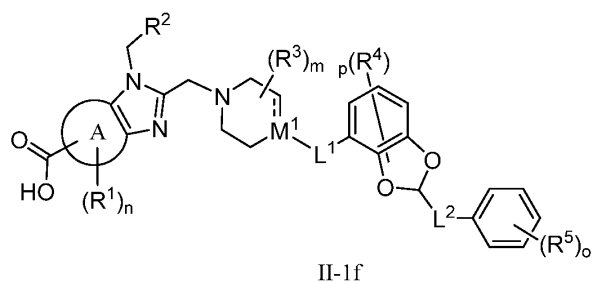
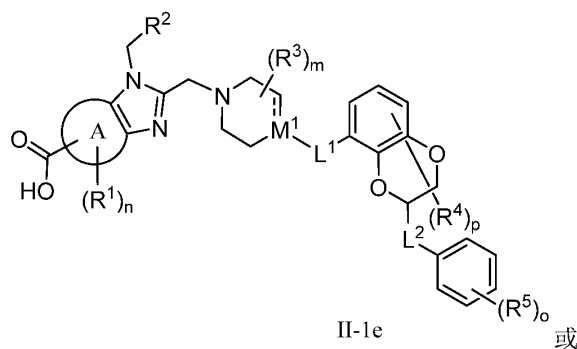
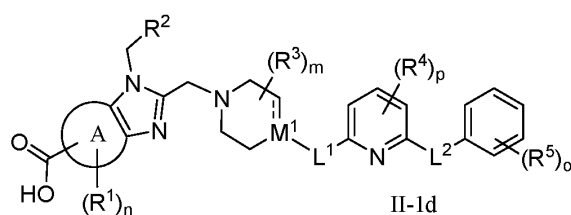
基, 优选  。

6. 根据权利要求 1 或 4 所述的药物组合物, 其中环 C 选自 、

 。

7. 根据权利要求 1 或 4 所述的药物组合物, 其中式 I 所示化合物或其可药用盐选自式 II-1a 所示化合物或其可药用盐、式 II-1b 所示化合物或其可药用盐、式 II-1c 所示化合物或其可药用盐, 或式 II-1d 所示化合物或其可药用盐, 或式 II-1e 所示化合物或其可药用盐, 或式 II-1f 所示化合物或其可药用盐,





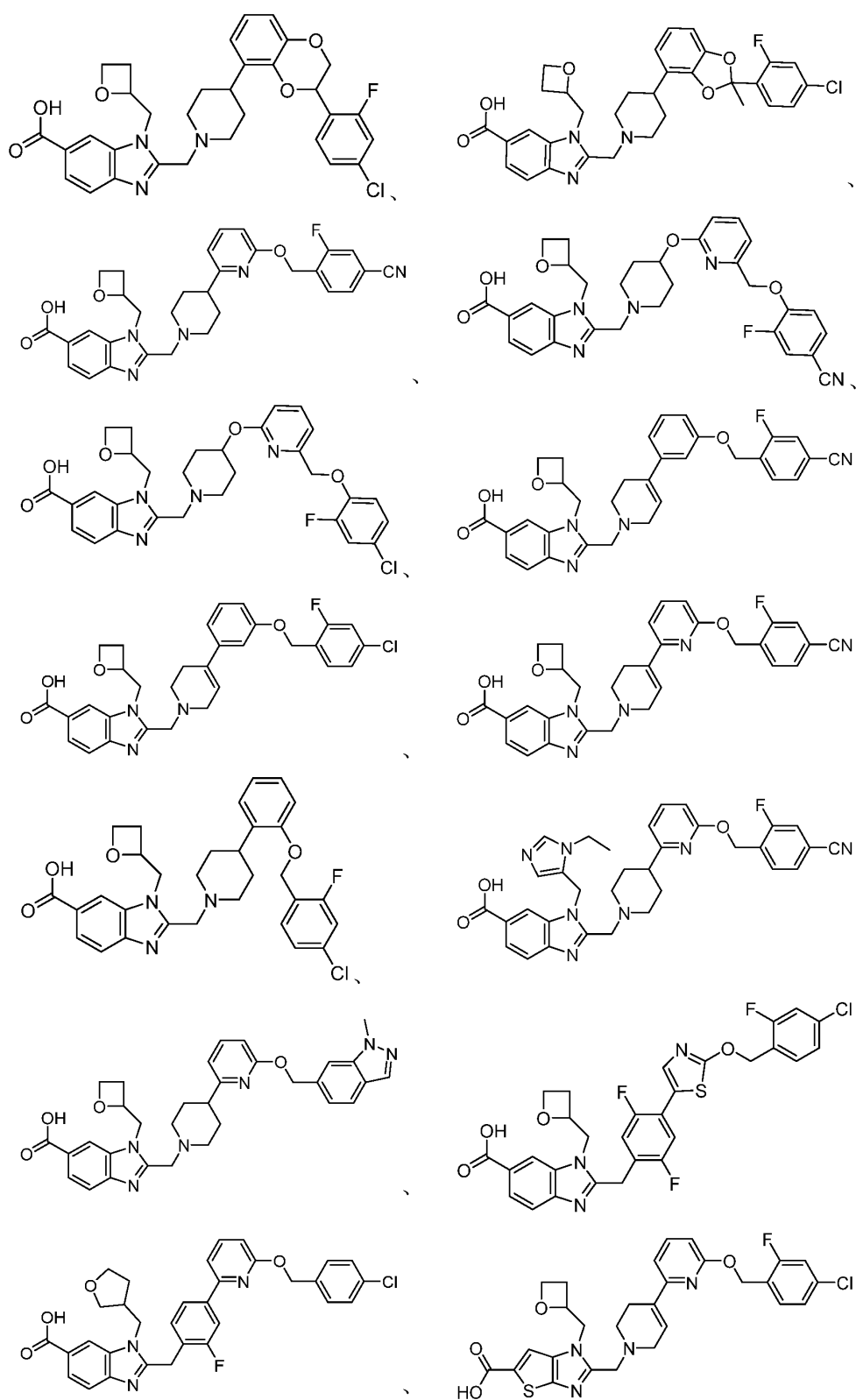
5 , 其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、 n 、 m 、 o 、 p 如权利要求 1 中定义； $---$ 为单键或双键； M^1 如权利要求 7 中定义。

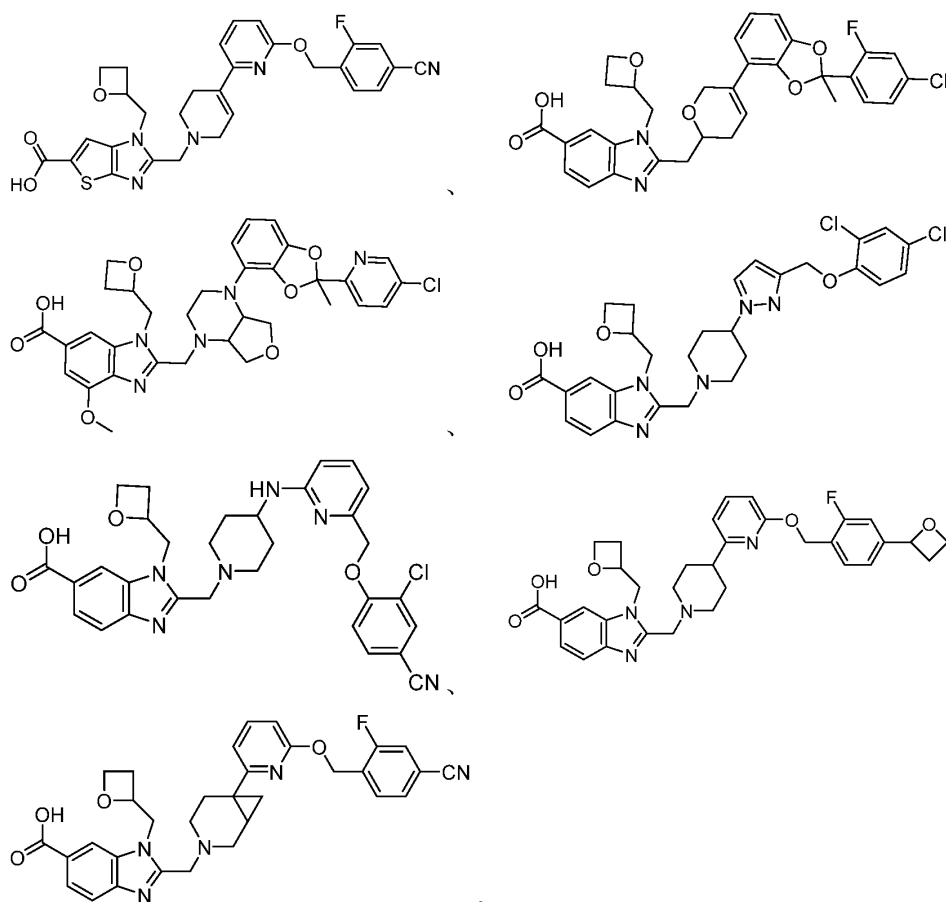
8. 根据权利要求 1、4 或 7 所述的药物组合物，其中 L^1 选自键， L^2 选自键。

9. 根据权利要求 1、4 或 7 所述的药物组合物，其中 R^5 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元杂环烷基，所述杂环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代；或者 R^5 相同或不同，且各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

15

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中式 I 所示化合物或其可药用盐选自：





11. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述填充剂选自乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素中的至少一种，优选所述填充剂的用量占药物组合物重量的 20~95%；

5 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素中的至少一种，优选所述崩解剂的用量占药物组合物重量的 1~20%；

所述粘合剂选自聚维酮、共聚维酮、淀粉、甲基纤维素、羧基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸盐中的至少一种，优选所述粘合剂的用量占药物组合物重量的 0.5~10%；

10 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、滑石粉、硬脂富马酸钠中的至少一种，优选所述润滑剂的用量占药物组合物重量的 0.1~5%。

12. 根据权利要求 1 或 11 所述的药物组合物，其含有：

15 1) 1%-30%的活性成分 2-((4-((S)-3-(4-氯-2-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸或其可药用盐；

- 2) 20~95%的填充剂;
- 3) 0.5~10%的抗酸化合物;
- 4) 1~20%的崩解剂; 5) 0.5~10%的粘合剂。

5 13. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中抗酸化合物与活性成分的重量比为 1:1~1:40, 优选 1:1~1:10, 例如 1:1、1:2、1:3 或 1:4。

14. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用 90mg 剂量式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 810 ± 280 ng/mL
10 的平均血浆 $C_{\max}$ 。

15. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中当向处于饱腹状态的健康受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供至少 7h 的 $T_{\max}$ 。

15 16. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中当向健康受试者的群体口服施用式 I 所示化合物或其可药用盐时, 提供 6~8h 的 $T_{1/2}$ 。

17. 权利要求 1-16 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、糖尿病并发症、肥胖症、高血糖症、葡萄糖
20 耐受不良、心血管疾病、高脂血症、脑梗塞、中风、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、帕金森病、痴呆、胰岛素抗性和肝脏胰岛素抗性的药物中的用途; 优选在制备用于治疗 and/or 预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、非酒精性脂肪性肝炎和心血管疾病的药物中的用途。

25